

Ein Beitrag zur Pathophysiologie
und zur Therapie der Lungenembolie

von
Wolf-Dieter Stetter
aus Amberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546218_0071

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

EIN BEITRAG ZUR PATHOPHYSIOLOGIE UND ZUR THERAPIE
DER LUNGENEMBOLIE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Wolf-Dieter Stetter

aus Amberg

(1969)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Professor Dr. A. Kröncke
Referent:	Privatdozent Dr. H. Bunte
Korreferent:	Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1969

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung	1
B. Versuchsmaterial und Methode	4
I. Gewinnung der Lungenpräparate	4
II. Versuchsanordnung zur Perfusion des isolierten Lungenflügels	5
III. Versuchsablauf und Meßmethoden	9
IV. Bei den Versuchen verwendete Pharmaka	13
C. Ergebnisse	15
I. Thromboembolien ohne pharmakologische Beeinflussung	15
1. Ablauf einer Embolie	15
2. Abhängigkeit der Auswirkung einer Embolie von der Thrombusgröße	18
3. Auswirkungen einer Erhöhung des Perforationsdruckes nach einer Embolie	21
4. Versuchsergebnisse bei Verwendung verschiedener Perfusionsgemische	23
5. Auswirkungen der Embolien bei unterschiedlicher Perfusionstemperatur	26
6. Arterialisierungsleistung der Lunge	27
7. Durchführung einer Luftembolie	30
8. Ergebnisse der Fermentbestimmungen	30
II. Thromboembolien mit pharmakologischer Beeinflussung	31
1. Wirkung von Eupaverin auf den Ablauf der Lungenembolie	31
2. Versuche mit Streptokinase	33

	Seite
D. Diskussion	38
I. Pathogenese der postembolischen Änderun- gen der Hämodynamik	38
II. Wirkung des Eupaverin auf die Lungen- embolie	41
III. Wirkung der Streptokinase auf die Thrombolyse	42
IV. Diagnostischer Wert der Fermentbe- stimmungen	47
V. Funktionelle Veränderungen während der Perfusion	47
E. Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	53

A. Einleitung

Die Lungenembolie ist ein Krankheitsbild von großer klinischer Bedeutung: bei 0,2 - 0,27 % (1;8) aller stationär behandelten und bei fast 1 % aller operativ behandelten Patienten (18) tritt sie als Komplikation des Krankheitsverlaufes auf. Die Angaben in der Literatur über die Letalität bei eingetretener Lungenembolie differieren von 15 % (31), 40 % (57) bis 50 % (37). An der Gesamtleitfähigkeit einer großen Klinik (Chirurg. Universitäts-Klinik Heidelberg, 8) hat die Lungenembolie mit über 5 % einen wichtigen Anteil. Manche Autoren betrachten die Lungenembolie sogar als die häufigste Lungenerkrankung der in Allgemeinkrankenhäusern behandelten Patienten (21;26;37). Zudem ist die Gesamtzahl der Lungenembolien ständig noch im Anwachsen begriffen; die Ursachen hierfür sind in steigender Lebenserwartung und steigendem Lebensstandard zu suchen (8;18;43;56).

Trotz der enormen Wichtigkeit dieses Krankheitsbildes ist die Pathophysiologie der Lungenembolie noch keineswegs geklärt. Wenn ein Teil der Autoren Reflexvorgänge, besonders pulmo-pulmonaler Art, als Haupttodesursachen, besonders bei kleineren Embolien, ansieht und experimentelle Ergebnisse dafür anführen kann (15;52;54;57;61), so lehnt ein anderer Teil diese Anschauung ab und vertritt - ebenfalls durch experimentelle Befunde untermauert - die Ansicht,

daß nur der rein mechanische Verschluß eine Rolle spielt und Auswirkungen auf das pulmonale Durchflußvolumen nur der Größe des Thrombus parallel gehen (6;7;51).

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Pathophysiologie der Lungenembolie liefern. An isoliert perfundierten Hundelungen werden experimentell Thromboembolien hervorgerufen und deren Auswirkungen auf pulmonales Durchflußvolumen und pulmonalen Druck untersucht; hierbei soll die Abhängigkeit der Auswirkungen der Embolie von der Thrombusgröße dargestellt werden und die Frage nach Reflexvorgängen beantwortet werden.

Weiter sollen mit unserer Versuchsanordnung die Wirkungen zweier Medikamente untersucht werden, die sich bei der Behandlung der Lungenembolie einen führenden Rang erworben haben.

Das eine davon, das Papaverin, und diesem praktisch wirkungsidentisch das Eupaverin, das bei unseren Versuchen verwendet wurde, ist schon seit drei Jahrzehnten mit großem subjektiven Erfolg in die Therapie der Lungenembolie eingeführt (4;5;11;27;29;38;50;55), wird im klinischen Betrieb verwendet und in den großen Lehrbüchern empfohlen (3;16;20;56); dennoch sind noch keine experimentellen Untersuchungen über die Wirksamkeit dieser Mittel bei der Behandlung der Lungenembolie veröffentlicht worden.

Als zweites wird das Präparat Streptokinase angewandt, das in der Behandlung aller thromboembolischen Erkrankungen weit in den Vordergrund gerückt ist. Dieser Substanz bestätigten schon vielfältige klinische und experimentelle Arbeiten ihre Wirksamkeit (keine Literaturangaben wegen der Unzahl der Veröffentlichungen); aber diese Ergebnisse blieben nicht unangefochten und besonders SCHMIDT bestreitet die thrombolytische Wirksamkeit dieser Substanz entschieden (44;45;46). Bei kritischer Durchsicht der Arbeiten, in denen über eine Anwendung der Streptokinase bei der Lungenembolie berichtet wird, (12;13;14;19;33;39;48) muß man feststellen, daß zumindest hier über positive Ergebnisse noch nicht mit Sicherheit zu berichten ist.

B. Versuchsmaterial und Methode

I. GEWINNUNG DER LUNGENPRÄPARATE

Durchgeführt wurden 18 Versuche. Bastardhunde annähernd gleicher Größe, mit einem durchschnittlichen Gewicht von 22 kg, wurden in Intubationsnarkose thorakotomiert (Narkosemittel: Trapanal⁺; Relaxans: Lysthenon⁺⁺). Der jeweilig zu entnehmende Lungenflügel wurde vom Ligamentum pulmonale gelöst, Bronchus und Gefäße freipräpariert. Anschließend wurde die Aorta punktiert, um autologes Blut zur Perfusion der Lunge zu gewinnen; dieses Blut wurde sofort heparinisiert - 5000 E Heparin pro 100 ml Blut (Präparat: Liquemin⁺⁺⁺). Ein kleiner Teil Blut wurde nicht heparinisiert, sondern der Spontangerinnung überlassen; hiervon konnten dann weitgehend physiologische Gerinnungsthromben ausgestanzt werden. Danach folgte die Abtrennung der Lunge, die sofort mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült wurde, um Thrombosierungsvorgänge in ihr zu verhindern (aus technischen Gründen war es nicht möglich, das Präparat sofort an das Perfusionssystem anzuschließen; dies erforderte im Durchschnitt etwa 20 Minuten von dem Zeitpunkt an gerechnet, an dem die Lunge von der arteriellen Blutzufuhr getrennt wurde). In die Lungengefäße sowie in den Bronchus wurden Anschlußstücke ein-

⁺ Chem. Fabrik Promonta GmbH Hamburg

⁺⁺ Rheinchemie GmbH Heidelberg

⁺⁺⁺ Deutsche Hoffmann-La Roche AG Grenzach

gebunden. Von den Anschlußstücken lagen mehrere vor; deren eines Ende war jeweils dem Durchmesser der Schläuche des Perfusionssystems angepaßt, während die anderen Enden unterschiedliche Kaliber aufwiesen, um sie dem jeweiligen Gefäßlumen anpassen zu können.

II. VERSUCHSANORDNUNG ZUR PERFUSION DES ISOLIMTIEN LUNGEN- FLÜGELS

Die technische Durchführung der Perfusion sollte sich im wesentlichen nach den Angaben von MOORE (36) richten, wurde aber in verschiedenen Punkten nach der von RUSEK AMI zur Perfusion isolierter Nieren angegebenen Methode (25) abgewandelt. Diese Versuchsanordnung bietet vor allem den Vorteil einer variablen Steuerung des Perfusionsdruckes und einer optimalen Gewährleistung der Temperaturkonstanz der Perfusionsflüssigkeit.

Abbildung 1 zeigt ein Foto der Gesamtanlage und in Abbildung 2 ist die Versuchsanordnung übersichtlich skizziert.

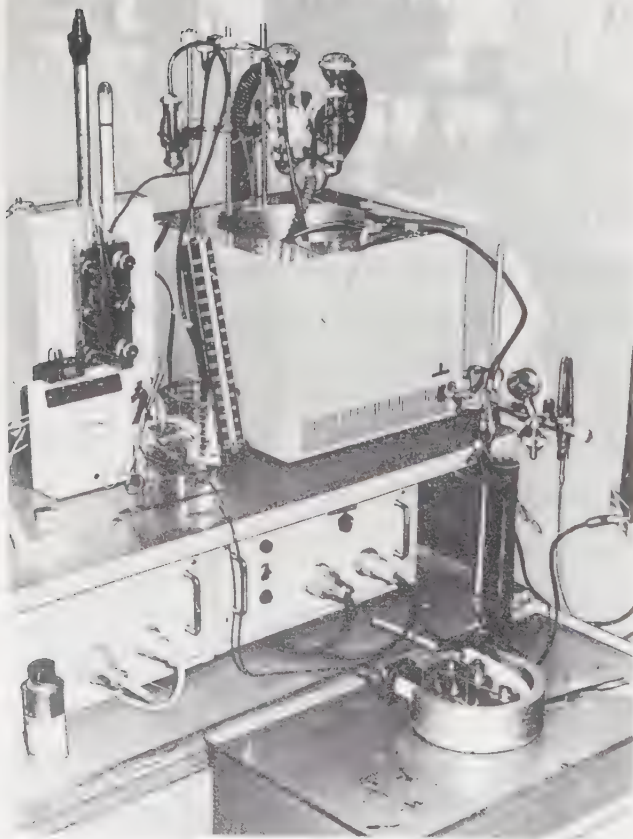


Abb. 1: Versuchsanordnung

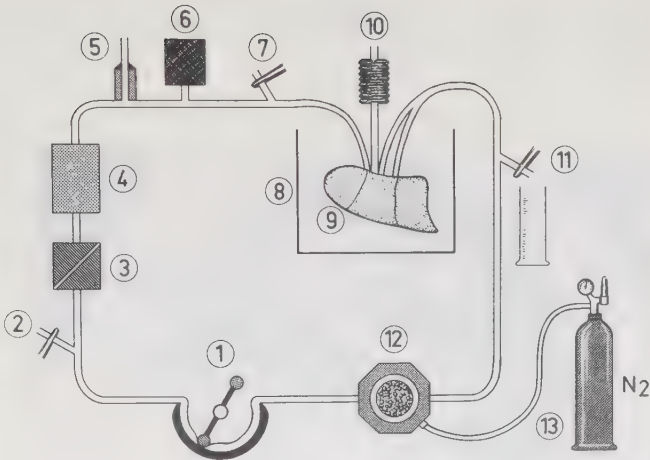


Abb. 2: Schema der Versuchsanordnung

- 1 Doppelarmige Rollerpumpe⁺
- 2 Meßpunkt für O₂ Spannung und Applikationsort der Medikamente
- 3 Filter mit Plastiknetz
- 4 Heat Exchanger⁺⁺
- 5 Meßpunkt des Perfusionsdruckes durch ein über ein Wasserschloß angeschlossenes Quecksilbermanometer⁺⁺⁺
- 6 Tastomed-Derm zur Messung der Durchflußtemperatur⁺⁺⁺⁺
- 7 Applikationsort der Thromben
- 8 Feuchte Kammer zur Aufnahme des Lungenpräparates
- 9 Lungenpräparat
- 10 Wechseldruckbeatmungspumpe Poliomat⁺⁺⁺⁺
- 11 Meßpunkt des Lungendurchflußvolumens mittels eines volumengeeichten Auffangkolbens; außerdem zweiter Meßpunkt für O₂ Spannung
- 12 Bubble Oxygenator
- 13 N₂-Flasche

⁺ Firma Ullrich Ulm
⁺⁺ Firma Siemens
⁺⁺⁺ Braun Electronic
⁺⁺⁺⁺ Firma Dräger Lübeck

Abbildung 3 zeigt in der Ansicht von oben das isoliert perfundierte Lungenpräparat.

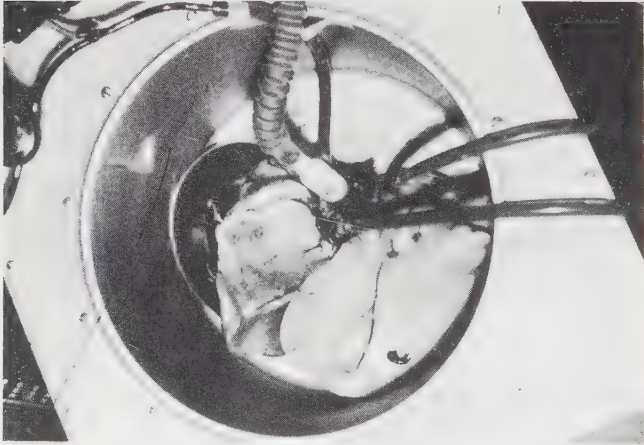


Abb. 3: Perfundiertes Lungenpräparat

III. VERSUCHSABLAUF UND MESSMETHODEN

Der Perfusionsdruck - und abhängig davon auch die Größe des pulmonalen Durchflußvolumens - konnte durch Drehzahländerung der Rollerpumpe gesteuert werden. Meist wurde der Druck bei 10 mm Hg gehalten; dieser Wert entspricht den physiologischen Gegebenheiten und erwies sich versuchstechnisch als besonders günstig, da sich bei höheren Druckwerten sehr rasch ein massives (dem der Lunge einstellte, und andererseits bei niedrigeren Druckwerten das Lungendurchflußvolumen zu klein wurde, um signifikante Unterschiede bei dessen Veränderung im Ablauf einer Embolie erkennen zu können. Es wurde im Ablauf der meisten Versuche sofort nachdem eine Embolie erfolgt war der daraufhin im zuführenden "arteriellen" Teil des Perfusionssystemes ansteigende Druck wieder reduziert, und als Parameter für die nach der Embolie im Lungenwiderstand entstehende Veränderung wurde die Abnahme des Lungendurchflußvolumens herangezogen. Das Lungendurchflußvolumen pro Minute in ml - im weiteren kurz als flow/min bezeichnet -, das zu Beginn eines jeden Versuches gemessen wurde, setzten wir, wenn direkt vergleichbare Ergebnisse erwünscht waren, dann gleich 100 %.

Die Temperatur des Perfusionsstromes wurde entweder den physiologischen Bedingungen entsprechend mit 37° C gewählt, oder es wurde mit einer Temperatur von 13° C

perfundiert, um hieraus eventuell resultierende Unterschiede im Ablauf der Versuche erkennen zu können (wo nicht anders vermerkt, betrug die Versuchstemperatur 18° C).

Die Thromben zur Auslösung der Embolie wurden aus spontan geronnenem Blut gestanzt und in unterschiedlicher Größe - definiert durch ihr Gewicht - verwandt. Dabei wurden die Thromben in zweierlei Art appliziert: einmal wurde versucht, sie möglichst unzerkleinert, im Kaliber etwa den größeren Ästen der Arteria pulmonalis entsprechend, in das Perfusionssystem einzubringen (bei der Sektion einiger dieser Lungen zeigte sich, daß hier im allgemeinen zwei bis drei größere Gefäßstämme von der Embolie betroffen waren), zum anderen wurden sie zerteilt in kleinste Koagula ins System gebracht. Hierdurch sollte geprüft werden, wie die Lunge auf Thrombusmaterial derselben Masse reagiert, wenn dieses entweder in den großen Gefäßen hängenbleibt oder auf Grund seines Zerteilungsgrades bis weit in die Lungenperipherie vordringen kann. Nach der Literatur sollen nämlich nur Embolien, die die kleinen Äste der Lungenarterien betreffen Auswirkungen im pulmo-pulmonalen Reflexgeschehen mit sich bringen. (15;54) Die Thromben waren alle zum Zeitpunkt ihrer Verwendung etwa eine Stunde alt, um hier nicht Fehlwerte durch eine unterschiedliche Alterung zu provozieren.

Es sollte auch untersucht werden, wie die Lunge unter unseren Versuchsbedingungen ihrer Aufgabe gewachsen war, venöses Blut zu arterialisieren. Hierzu wurde - die Sauerstoffabgabe des arterialisierten Blutes an den Organismus nachahmend - die Sauerstoffspannung des Perfusionsgemisches in einem Bubble Oxygenator durch Durchströmen mit N_2 herabgesetzt; dann wurden simultan an zwei Meßpunkten (im Versuchsschema Nr. 2 und 11) die Sauerstoffwerte vor und nach der Arterialisierung durch die Lunge gemessen (die pO_2 Werte wurden mit dem Astrup bestimmt). Aus der Höhe der Differenz dieser pO_2 Werte zu verschiedenen Zeitpunkten im Versuchsablauf sollten dann Rückschlüsse auf die Arterialisierungsleistung der Lunge gezogen werden.

Die Lungen gerieten alle - abhängig von den jeweiligen Versuchsbedingungen - in ein Lungenödem. Vergleichbare Ergebnisse über das Ausmaß eines Ödems brachten uns folgende Befunde am Beatmungssystem: Bei gleichbleibendem Beatmungsdruck durch den Poliomat ergab sich bei Eintritt eines Ödems eine Abnahme des Volumens des einzelnen "Atemzuges", gleichzeitig stieg automatisch die Beatmungsfrequenz des Poliomaten; es wurde also bei gleichbleibendem Beatmungsdruck die geringere Aufnahme der Lunge pro Atemstoß durch Frequenzerhöhung des Beatmungsgerätes kompensiert. Die Ödemgröße verhält sich etwa umgekehrt propor-

tional der Luftvolumenaufnahme der Lunge pro Atemzug. Die Berechnung dieses Volumens erfolgte durch Division der beiden Meßergebnisse $\frac{\text{Atemminutenvolumen}}{\text{Frequenz}}$ und diente dann als Maßstab für die Größe des jeweiligen Lungenödems.

Um zu prüfen, ob Änderungen der Versuchsergebnisse bei verschiedener Zusammensetzung des zur Perfusion der Lungen verwendeten Gemisches eintreten, kamen verschiedene Perfusionsgemische zur Anwendung; sie werden hier in zwei Hauptgruppen eingeteilt, da sich im Ablauf der Versuche ergab, daß Änderungen nur zwischen diesen beiden Hauptgruppen erkennbar wurden.

1. Autologes Blut allein; Menge jeweils 1 000 ml
2. Autologes Blut und Blutersatzmittel; hier fanden Verwendung:
 - a. Blut je 200 ml + Plasmaexpander⁺ 1 000 ml
 - b. Blut je 200 ml + Plasmaexpander 500 ml + Ringerlösung 500 ml
 - c. Blut je 200 ml + Ringerlösung 1 000 ml

Wo nicht anders vermerkt, fand eine Lösung der Gruppe zwei Verwendung.

⁺ Präparat: Ha emacel Behringwerke AG oder Macrodex 6 % Knoll AG

Eine Fermentdiagnostik der Lungenembolie war schon Gegenstand ausführlicher klinischer Untersuchungen (32); wir bestimmten ebenfalls die Fermente, deren Bestimmung in die klinische Routinediagnostik eingegangen ist: SGOT (= Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), SGPT (= Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und LDH (= Lactat-Dehydrogenase).⁺

In einigen Fällen wurde nach Versuchsende die Lunge seziiert, um die Menge und Verteilung des Thrombusmaterials beurteilen zu können; dies war von besonderem Interesse bei den Versuchen, wo eine Thrombolyse zu diskutieren war.

IV. BEI DEN VERSUCHEN VERWENDETE PHARMAKIA

Die pharmakologische Beeinflussung erfolgte mit 3-Athyl-1-benzyl-6,7-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid, das als selektives Spasmolytikum wirkt und unter dem Handelsnamen EUPAVERIN⁺⁺ auf dem Markt ist. Von der Herstellerfirma wird zur Anwendung bei der Lungenembolie beim Menschen eine Initialdosis von 0,15 g empfohlen (2); wir wählten bei unseren Versuchen eine Dosierung von 0,03 g; bei einer Menge des Perfusionsgemisches von rund 1200 ml entspricht diese Menge annähernd der beim Menschen empfohlenen Dosis.

⁺ Biochemica Testkombination Böhlinger Mannheim

⁺⁺ Firma Merck Darmstadt

Als weiteres Medikament fand die Substanz Streptokinase⁺ Verwendung. Die Wirkung dieser Substanz beruht auf der Aktivierung eines Proaktivators, durch den Plasminogen zu Plasmin aktiviert wird, das dann seinerseits in der Lage ist, Fibrin in Fibrinopeptide aufzuspalten, das heißt, eine Fibrino- bzw. eine Thrombolyse hervorzurufen (12;14;39). Bei unseren Versuchen wählten wir eine Dosierung von 350 000 E Streptokinase pro Versuch; da bei diesen Versuchen die Perfusionslösung recht genau einen Liter betrug, würde diese Dosierung beim Menschen etwa 1 750 000 E entsprechen, wenn man die menschliche Blutmenge gering mit 5 l veranschlagt und außerdem einen Austritt des Medikamentes in den extravasalen Raum unberücksichtigt läßt. Hiermit ist eine sicher ausreichende Dosierung gewährleistet; die in der Literatur als notwendig angegebenen Mengen (12;14;19;33;39;40;47) sind dabei mindestens erreicht, meist übertroffen.

⁺ Präparat Streptase Behringwerke AG

C. E r g e b n i s s e

I. THROMBOEMBOLIEN OHNE PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG

1. Ablauf einer Embolie

Zunächst wird untersucht, ob und welche Veränderungen nach einer Embolie am pulmonalen Durchflußvolumen (flow/min) oder an der Höhe des arteriellen Druckes meßbar werden; diese beiden Werte sind die Indikatoren für Veränderungen im pulmonalen Widerstand. Abbildung 4 zeigt im Vergleich einen Versuch, wo ohne Embolie perfundiert wurde, gegenüber einem Versuch, bei dem - bei sonst gleichen Bedingungen - eine Embolie mit einer Thrombusmasse von 2 Gramm hervorgerufen wurde; der Perfusionsdruck wurde hierbei konstant auf 10 mm Hg gehalten, indem nach der Embolie - wie oben beschrieben - die Drehzahl der Rollerpumpe entsprechend reduziert wurde. Es zeigt sich im Anschluß an die Embolie ein steiler Abfall des flow/min, der im Vergleichsversuch ausbleibt.

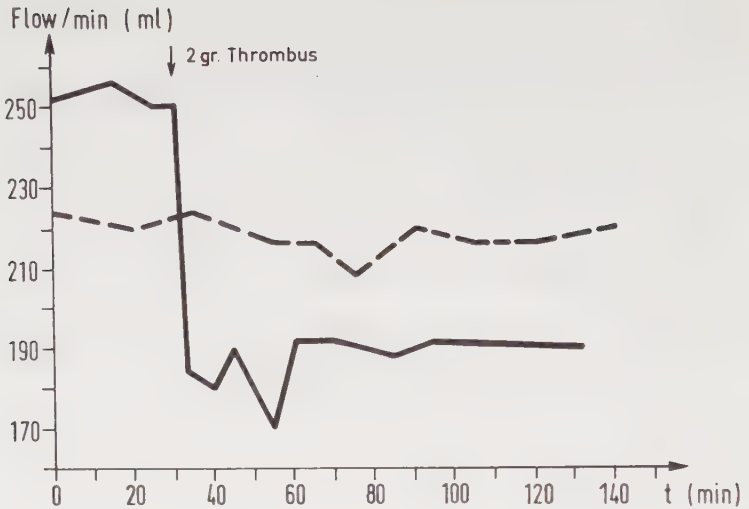


Abb. 4: Auswirkungen einer Embolie auf das pulmonale Durchflußvolumen bei einem konstanten Druck von 10 mm Hg; im Vergleich Werte eines Versuches, wo ohne eine Embolie auszulösen perfundiert wurde.

Unterläßt man nach der Auslösung einer Embolie die Reduzierung des Druckes, so schnellst, wie Abbildung 5 erkennen läßt, der Druck in die Höhe; hierbei bleibt der flow/min unverändert. Wird dann der Druck auf geringere Werte reduziert, so sinkt gleichzeitig das Durchflußvolumen ab.

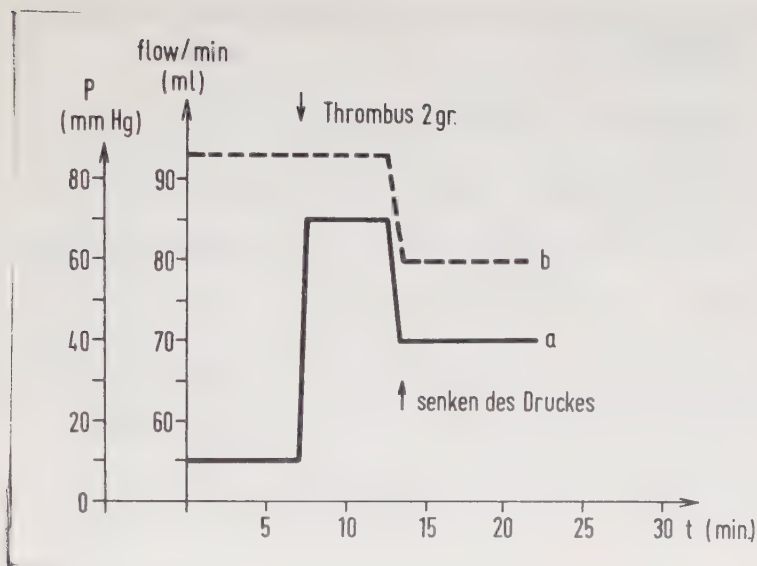


Abb. 5: Druckverhältnisse nach einer Embolie und Abhängigkeit des Durchflußvolumens von Druckänderungen
Kurve a: Druck Kurve b: flow/min

Es sind also je nach Wunsch die Veränderungen im pulmonalen Widerstand nach einer Embolie entweder, bei gleichbleibendem Druck, am Abfall des flow/min, oder, wenn bei gleichbleibender Drehzahl der Pumpe das geförderte Durchflußvolumen unverändert bleibt, am Anstieg des pulmonalen Druckes meßbar. Aus den schon oben angeführten Gründen beschränkten wir unsere Messungen fernerhin auf die Veränderungen, die sich (bei konstanten Druckwerten) am flow/min ablesen ließen.

2. Abhängigkeit der Auswirkung einer Embolie von der Thrombusgröße

Durchgeführt werden Embolien mit möglichst unzerteilten Thromben von je zwei Gramm Gewicht. Aus vier Versuchen, deren Ergebnis in Tabelle 1 festgehalten ist, wird als Mittelwert des durchschnittlichen Abfalles des flow/min nach der Embolie ein Wert von 29,8 % ermittelt. Die Durchführung der Embolien mit zerkleinerten Koagula von ebenfalls je zwei Gramm Gewicht ergibt einen Mittelwert - gewonnen aus ebenfalls vier Versuchen - (Einzelwerte siehe Tab. 1) des durchschnittlichen Abfalls des flow/min von 28,1 %; also einen fast identischen Wert.

2 g Thrombus unzerteilt		2 g Thrombus zerteilt	
flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie
108	68	190	128
144	100	180	132
216	152	192	128
250	184	284	220

Tab. 1: Versuchswerte zur Berechnung des mittleren Abfalles des flow/min nach Embolien mit zerteilten und unzerteilten Thromben von je zwei Gramm Gewicht

Es werden Mittelwerte aus mehreren Versuchen verglichen, da naturgemäß die einzelnen Lungen eine verschiedene Größe aufwiesen; diese unterschiedliche Größe dokumentiert sich zu Versuchsbeginn in einer verschiedenen Größe des

jeweiligen flow/min bei gleichem Perfusionsdruck. Daß diese unterschiedlichen Größen auch einen Einfluß auf die Auswirkungen einer Embolie haben, zeigen die Werte der Tabelle 2. Hier sind Ergebnisse nebeneinandergestellt, die an Lungen gemessen wurden, welche stark unterschiedliche flow/min Werte aufwiesen und mit je 2 Gramm Thrombusmaterial embolisiert wurden.

flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	prozentualer Abfall des flow/min nach der Embolie
284	220	22,5 %
190	128	32,6 %
108	68	37,0 %

Tab. 2: Vergleich der Auswirkungen gleich großer Embolien an verschieden großen Lungen

Es wird hier ersichtlich, daß mit zunehmender Größe der Lunge die Auswirkungen einer Embolie geringer werden; bei kleineren Lungen führt die Embolie mit gleich großen Thrombi zu größeren Änderungen im pulmonalen Widerstand.

Zur Prüfung, ob größere Thromben zu größeren Auswirkungen führen, wurden bei zwei Versuchen Thromben von 4 Gramm Gewicht angewandt. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse eingetragen.

flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	prozentualer Ab- fall nach der Embolie
392	270	31,1 %
256	104	59,4 %

Tab. 3: Abfall des flow/min nach Embolien mit Thromben
von 4 Gramm Gewicht

Bei dem einen Versuch ergibt sich nur ein prozentualer Abfall des flow/min von 31,1 %; dieser Wert liegt nicht wesentlich über den ermittelten Durchschnittswert von 28,1 % bzw. 29,8 %, der sich bei Embolien mit 2 Gramm Thrombusmaterial ergab. Allerdings ist der Anfangswert des flow/min bei diesem Versuch ungewöhnlich hoch, so daß hier ein Abfall von 31 %, wenn man mit den Werten der Tabelle 2 vergleicht, schon als sehr wesentlich gewertet werden muß. Eindeutiger ist das Ergebnis des zweiten Versuches; hier ergibt sich ein Abfall von über 59 %. Wenn man diesen Versuch, bei dem die Thrombusmasse 4 Gramm betrug, mit einem Versuch, bei dem die Thrombusmasse 2 Gramm betrug, vergleicht und dazu einen Versuch heranzieht, bei dem der flow/min zu Versuchsbeginn ähnliche Höhe hat, d.h. die verwendeten Lungen etwa gleich groß sind, so ergibt sich, wie Tabelle 4 zeigt, bei dem doppelt so schweren Thrombus ein über doppelt so hoher Abfall des flow/min.

flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	prozentualer Ab- fall nach der Embolie	
250	184	26,4 %	Thrombus 2 g
256	104	59,4 %	Thrombus 4 g

Tab. 4: Vergleich zwischen einer Embolie mit zwei Gramm Thrombusmaterial und einer Embolie mit 4 Gramm Thrombusmaterial

3. Auswirkungen einer Erhöhung des Perfusionsdruckes nach einer Embolie

Da theoretisch vorstellbar ist, daß eine Erhöhung des Perfusionsdruckes Veränderungen dadurch nach sich ziehen könnte, daß Thromben durch den erhöhten Druck weiter in die Peripherie vorgetrieben werden und so Gefäßabgänge frei würden, was wiederum einen Anstieg des flow/min nach sich ziehen könnte, wird folgender Versuch durchgeführt: Nach erfolgter Embolie wird zunächst der Druck wie üblich reduziert, um gültige Ausgangswerte für das Ausmaß der Embolie zu gewinnen; anschließend wird der Druck wieder erhöht und zwar auf 25 mm Hg; dies ist eine Erhöhung des Ausgangswertes um 15 mm Hg, die durchaus noch in physiologischem Rahmen bleibt; WITT fand bei experimentellen Thromboembolien bei Hunden einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Druckes von 10 mm Hg (58). Es zeigt sich erwartungsgemäß nach der Erhöhung des Druckes ein

Anwachsen des flow/min; nachdem aber der Druck wieder auf seinen ursprünglichen Wert reduziert ist, ergeben sich dann unverändert wieder die ursprünglichen Werte. Eine Druckerhöhung in physiologischem Rahmen führte hier offensichtlich nicht zu einer Verlagerung des Thrombusmaterials. In Abbildung 6 ist der Versuchsablauf skizziert.

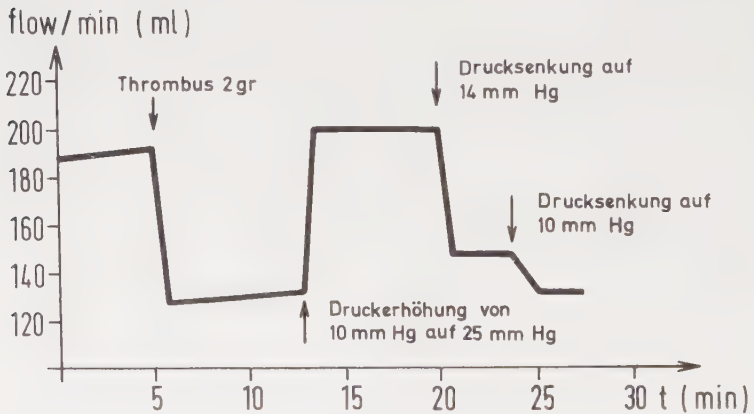


Abb. 6: Wirkung einer Drucksteigerung auf den Ablauf einer Embolie

4. Versuchsergebnisse bei Verwendung verschiedener Perfusionsgemische

Zuerst soll untersucht werden, ob die Auswirkungen einer Embolie bei unterschiedlicher Zusammensetzung der Perfusionslösungen gleich bleiben. Tabelle 5 zeigt die Veränderungen in der Höhe des flow/min, wie sie sich nach einer Embolie mit je 2 Gramm Thrombusmaterial ergeben; bei jedem Versuch fand ein anderes Perfusionsgemisch Verwendung.

Perfusionslösung	flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	prozentualer Abfall des flow/min
Blut 1000 ml	216	152	29,6 %
Blut 190 ml + Haemaccel 500 ml + Ringerlösung 500 ml	250	184	26,4 %
Blut 180 ml + Ringerlösung 1000 ml	284	220	22,5 %

Tab. 5: Auswirkungen von Embolien gleicher Größe bei Verwendung verschiedener Perfusionsgemische

Nach diesen Ergebnissen läßt sich eine Änderung im Ausmaß der Embolien abhängig von der Zusammensetzung der Perfusionsgemische nicht erkennen; die unterschiedlichen Werte des prozentualen Abfalles des flow/min lassen sich zwanglos - wie oben schon ausgeführt - durch die unterschiedliche Größe der verwendeten Lungen erklären.

Abhängig von der unterschiedlichen Zusammensetzung der Perfusionslösungen erwies sich aber das Auftreten eines Lungenödems. Abbildung 7 zeigt, wie die Lungen in ein Ödem geraten. Hierbei ergeben sich bei Anwendung von Perfusionslösungen aus der Gruppe Blut und Plasmaexpander durchweg steil abfallende Kurven, innerhalb von eineinhalb Stunden gerieten die Lungen in ein massives Ödem; zwei dafür repräsentative Kurven - einmal mit und einmal ohne Embolie - sind aufgezeichnet. Bei der Perfusion mit Blut allein geraten die Lungen ebenfalls ins Ödem, relativ rasch, wie Kurve c zeigt, aber auch - und das ist bemerkenswert - wie Kurve d und e zeigen erst nach dem Ablauf einiger Stunden; dieser Befund war bei den Lungen, die mit einem Gemisch aus Blut und überwiegend Blutersatzmitteln perfundiert wurden, nie zu erheben. Kurve f zeigt den Eintritt eines Lungenödems bei erhöhtem Perfusionsdruck (20 mm Hg).

Der Zeitpunkt, zu dem eine Embolie erfolgte, ist in den Kurven mit einem kleinen Pfeil markiert; eine Abhängigkeit der Entstehung eines Ödems von diesem Ereignis läßt sich aus dem Verlauf der Kurven nicht erkennen.

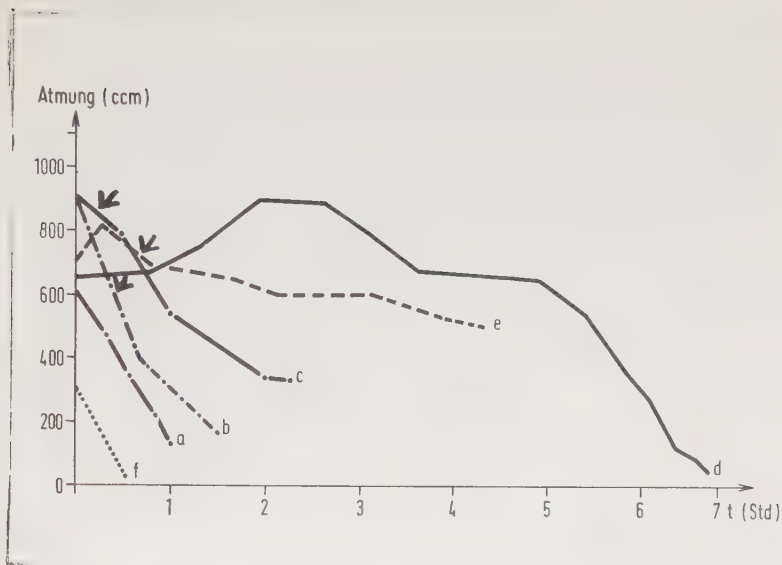


Abb. 7: Eintritt eines Lungenödems bei der Verwendung verschiedener Perfusionsgemische mit und ohne Durchführung einer Embolie

- Kurve a: Perfusion mit einer Mischung aus Blut (200 ml) und Blutersatzmittel (1000 ml); ohne Embolie
- Kurve b: Perfusion mit einer Mischung aus Blut (200 ml) und Blutersatzmittel (1000 ml); mit Embolie
- Kurve c + e: Perfusion allein mit Blut (1000 ml); mit Embolie
- Kurve d: Perfusion allein mit Blut; ohne Embolie
- Kurve f: Perfusion mit erhöhtem Druck (20 mm Hg); ohne Embolie

Ein weiteres Ereignis - betrifft die Thrombolyse - das von der Art des Perfusionsgemisches beeinflusst wird, wird weiter unten beschrieben.

5. Auswirkungen der Embolien bei unterschiedlicher Perfusionstemperatur

Versuche wurden durchgeführt bei einer Temperatur von 37° C und 18° C. Tabelle 6 zeigt eine Gegenüberstellung der hierbei erzielten Auswirkungen durch die Embolie, die jeweils mit 2 Gramm Thrombusmaterial durchgeführt wurde.

Perfusionslösung und Temperatur	flow/min vor der Embolie	flow/min nach der Embolie	prozentualer Abfall
Blut 1000 ml 37°C	216	152	29,5 %
Blut 1000ml 18°C	108	68	37 %
Blut 200ml + Blutersatzmittel 1000 ml 37°C	250	184	26,4 %
Blut 200 ml + Blutersatzmittel 1000 ml 18°C	190	128	32,6 %

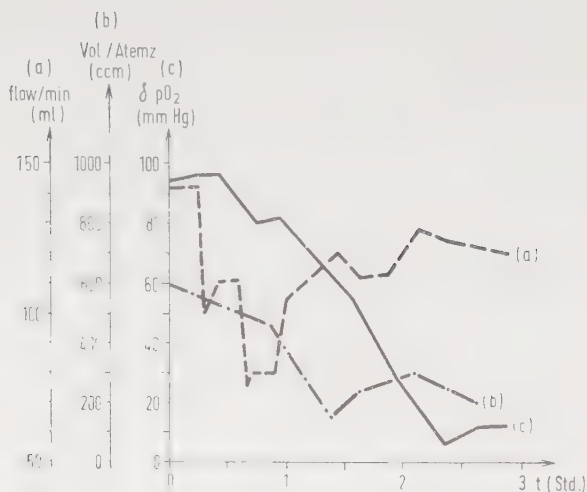
Tab. 6: Vergleich der Embolieauswirkungen bei unterschiedlicher Temperatur

Die bei den zwei verschiedenen Temperaturen durchgeführten Versuche ließen wesentliche Unterschiede bei keiner der beiden Gruppen, von denen die eine nur mit Blut und die andere mit Blut und Blutersatzmitteln perfundiert wurde, erkennen. Die geringen Unterschiede sind wiederum aus der unterschiedlichen Größe der verwendeten Lungen erklärbar.

6. Arterialisierungsleistung der Lunge

Die Leistung der Lunge, venöses Blut zu arterialisieren wird hier - wie oben beschrieben - durch die Differenz der O_2 Werte, vor und nach Sauerstoffsättigung durch die Lunge, charakterisiert. Diese Messungen können nur einen groben Überblick geben, da es durch unsere Methode nicht so konstante "venöse" O_2 Werte gibt wie im Organismus selber. Unsere "venösen" Werte schwankten zum Beispiel bei dem in Abbildung 7 aufgezeichneten Versuch um einen Mittelwert von 51 mm Hg pO_2 ; die größten Abweichungen nach unten und oben lagen aber nicht über 7 mm Hg hinaus. Bei diesem Versuch wurde die Lunge bei $37^{\circ} C$ allein mit Blut perfundiert; es wurde zweimal kurz hintereinander eine Embolie mit je zwei Gramm Thrombusmaterial durchgeführt.

Wie aus Abbildung 8 ersichtlich ist, geht die Leistung der Lunge, "venöses" Blut zu arterialisieren, in dem Maße zurück, in dem die Lunge in ein Odem gerät. Eine Abhängigkeit von der Größe des flow/min, der hier aus Gründen, die später erläutert werden, wieder ansteigt, läßt sich nicht feststellen. (Anm.: Die vorübergehende Erholung der Lunge aus dem Odem ist dadurch bedingt, daß der venöse Rückfluß der Lunge kurz durch Knicken eines Schlauches behindert war.)



Die Sauerstoffleistung der Lunge ausgedrückt in der Differenz der "venösen" und "arteriellen" pO_2 Werte

Kurve a: flow/min

Kurve b: Volumen/Atemzug als Maß für die Odem-
leistung

Kurve c: Differenz der pO_2 Werte

Abbildung 9 sind diese Verhältnisse an einem an-
gestellten Versuchstier (hier: Ratte, 250 g, 1000-
gramm) aufgezeichnet. Hier ist ebenfalls keine
Änderung der Differenz der pO_2 Werte von der Aus-
atmung zu erkennen (der Abfall in der Diffe-
ferenz des Versuches liegt schon vor dem Zeit-

punkt, zu dem die Embolie ausgelöst wurde.). Wiederum aber läuft der Abfall der arteriovenösen O_2 Differenz der Zunahme des Lungenödems parallel. (Warum bei der letzten Messung der pO_2 Werte die Differenz der Werte noch einmal hoch ist, ist unklar. Meßfehler?)

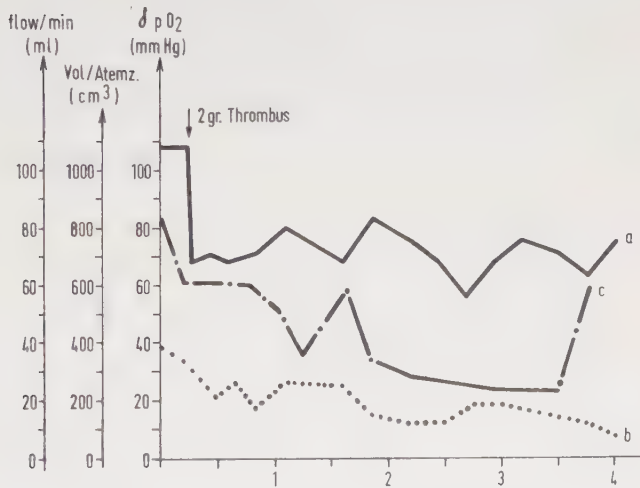


Abb. 9: Arterialisierungsleistung der Lunge bei einem weiteren Versuch

Kurve a: flow/min
Kurve b: Volumen/Atemzug
Kurve c: Differenz der pO_2 Werte

7. Durchführung einer Luftembolie

Bei der Ausführung eines Versuches geriet versehentlich Luft in das Blut zuführende Schlauchsystem: darauf ergab sich ein massiver Druckanstieg. Zur Kontrolle dieses Befundes wurde eine Luftembolie mit der Menge von 5 ccm Luft hervorgerufen; wiederum ergab sich ein starker Anstieg des Druckes, dieser wurde dann reduziert und die Auswirkung dieser Luftembolie am Abfall des flow/min gemessen. Der flow/min vor der Luftembolie betrug 132 ml und der nach der Embolie 38 ml; der prozentuale Abfall betrug somit 70,5 .

8. Ergebnisse der Fermentbestimmungen

Die Bestimmung der Fermente SGOT, SGPT und LDH war bei unseren Versuchen unergiebig; in allen Fällen fanden sich uncharakteristische Werte, die keine Gesetzmäßigkeit erkennen ließen.

II. THROMBOEMBOLIEN MIT PHARMAKOLOGISCHER BEEINFLUSSUNG

1. Wirkung von Eupaverin auf den Ablauf der Lungenembolie

Eupaverin wurde gegeben, nachdem eine Embolie ausgelöst und deren Auswirkung auf das pulmonale Durchfließvolumen bestimmt war. In Abbildung 10 ist der weitere Verlauf dieser Embolie im Gegensatz zu einer von Eupaverin unbeeinflussten Embolie dargestellt. Es zeigt sich, daß nach der Applikation von Eupaverin in kurzer Zeit fast wieder das pulmonale Durchfließvolumen erreicht wurde, das vor der Auslösung der Embolie bestand. Bei einem Kontrollversuch bestand vor der Embolie ein flow/min von 190 ml, nach der Embolie war dieser auf 128 ml abgefallen; etwa 15 Minuten nach der Gabe von Eupaverin waren wieder 170 ml erreicht.

In einem weiteren Versuch wurde Eupaverin appliziert, ohne daß vorher eine Embolie hervorgerufen war. Auch hier läßt sich ein Anstieg des flow/min feststellen; dieser ist allerdings im Vergleich zu dem Anstieg, der nach der Embolie wieder erzielt werden konnte, mit 13,7 % gering gegenüber 33,1 % (Abbildung 10). Bei allen Versuchen zeigte sich, daß der Anstieg des flow/min im wesentlichen nach einer Zeitspanne von 15 Minuten beendet ist.

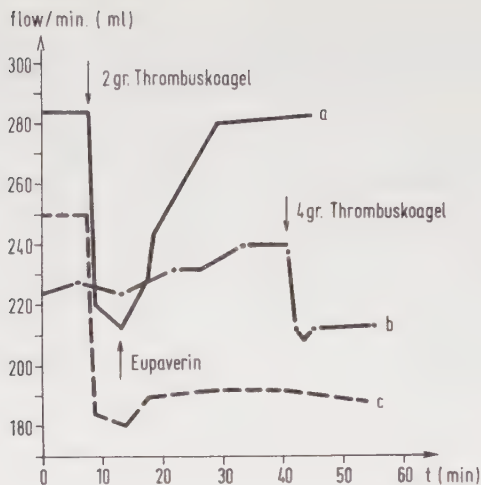


Abb. 10: Wirkung von Eupaverin

- Kurve a: Embolie und darauffolgende Gabe von Eupaverin
- Kurve b: Eupaveringabe ohne vorherige Embolie; Auslösung der Embolie erst nach der Eupaveringabe
- Kurve c: Pharmakologisch unbeeinflusster Vergleichsversuch

Anschließend wurde bei dieser mit Eupaverin vorbehandelten Lunge eine Embolie hervorgerufen. Diese Embolie wurde mit zunächst 2 Gramm Thrombusmaterial, da aber ringförmige Änderung resultierte, wurde Thrombusmaterial appliziert. Es wurde bei insgesamt also 4 Gramm Thrombus-

material - nur ein Abfall des flow/min nach der Embolie von 10,5 %. Wenn man mit den früher ermittelten Werten vergleicht, so zeigt sich, daß dieser Wert selbst gegen- über den mit 2 Gramm Thrombusmaterial ermittelten Werten signifikant niedriger liegt (obwohl die hier verwendete Lunge keineswegs überdurchschnittlich groß war).

2. Versuche mit Streptokinase

Nachdem die Auswirkungen einer Embolie gemessen waren, wurde Streptokinase in der Dosisierung von 550 000 E zu den Perfusionsmenge von 1 000 ml Blut gegeben. Das Ergebnis eines Versuches ist in Abbildung 11 (Kurve 1) aufgezeichnet. Es zeigt sich ein langsamer Abwärtstrend des flow/min, im Laufe von etwa dreieinhalb Stunden ist der Ausgangswert praktisch wieder erreicht.

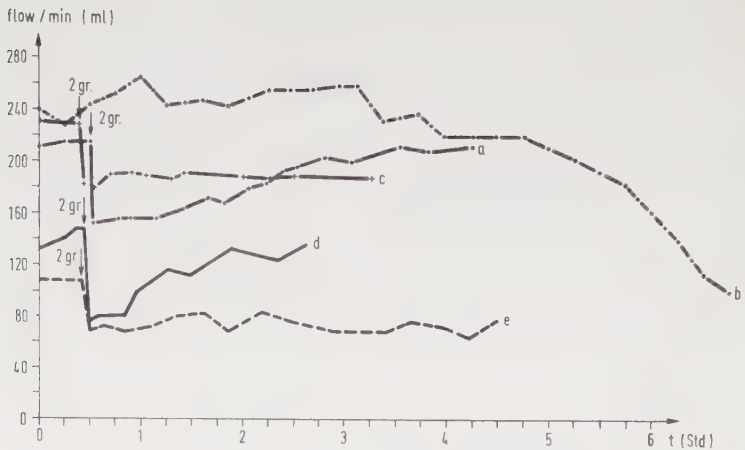


Abb. 11: Versuche zur Thrombolyse und Kontrollversuche

- Kurve a: Perfusion mit Blut (1000 ml), Anwendung von Streptokinase; $t = 37^{\circ} \text{C}$
Kurve b: Perfusion mit Blut (1000 ml), ohne Streptokinase; $t = 37^{\circ} \text{C}$
Kurve c: Perfusion mit Blut (180 ml) + Blutersatzmittel (1000 ml); $t = 37^{\circ} \text{C}$
Kurve d: Perfusion mit Blut (1000 ml); $t = 37^{\circ} \text{C}$
Kurve e: Perfusion mit Blut (1000 ml); $t = 18^{\circ} \text{C}$

Ein zweiter Versuch, der in Abbildung 12 skizziert ist, bestätigt diesen Befund.

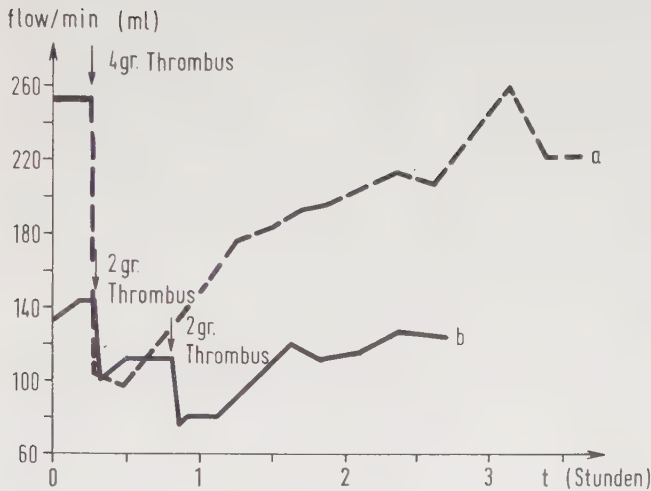


Abb. 12: Versuche zur Thrombolyse

Kurve a: Perfusion mit Blut (1000 ml), Anwendung von Streptokinase; $t = 37^{\circ} \text{C}$

Kurve b: Perfusion mit Blut (1000 ml); $t = 37^{\circ} \text{C}$

Dieses Ergebnis wurde früher bei keinem Versuch beobachtet; Kurve c der Abbildung 10 zeigt hierzu einen Vergleichsversuch. Allerdings wurde bei diesen Versuchen immer mit einem Perfusionsgemisch aus Blut und Blutersatzmittel perfundiert (bei den hier - Kurve c - aufgezeichneten Versuch waren es 180 ml Blut, 500 ml Haemaccel und 500 ml Ringerslösung). Um eindeutig vergleichbare Versuche gegenüberstellen zu können, wurden noch zwei Versuche durchgeführt,

bei denen das Perfusionsgemisch ebenfalls nur aus Blut (1000 ml) bestand. Kurve d der Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse eines dieser Versuche; in Abbildung 12 ist der zweite Versuch dargestellt. Auch bei diesen beiden Versuchen ist ein Wiederanstieg des flow/min zu verzeichnen; dabei zeigen die Kurven einen Anstieg in der Zeiteinheit, der sich praktisch nicht von dem unterscheidet, der bei den Versuchen, wo Streptokinase zur Anwendung kam, erzielt wurde.

Um zu prüfen, ob dieses Phänomen des Anstieges des flow/min etwa bei allen Lungen, die unter diesen Bedingungen perfundiert wurden, zu beobachten ist, wurde eine Lunge mit 1 000 ml Blut bei einer Durchströmungstemperatur von 37° C perfundiert, ohne daß eine Embolie hervorgerufen wurde. Das Ergebnis dieses Versuches ist in Abbildung 11 in Kurve b festgehalten; hierbei verläuft die Kurve des flow/min über vier Stunden praktisch unverändert, ohne einen Anstiegstendenz zu zeigen.

Da bei dem Prozess der Thrombolyse enzymatische Vorgänge verantwortlich zu machen sind und diese nach der RGT Regel wiederum von der Temperatur in der Geschwindigkeit ihres Ablaufes abhängig sind, wird noch folgender Versuch durchgeführt: unter sonst unveränderten Bedingungen wird die Perfusion bei einer Temperatur von 18° C durchgeführt.

(Perfusionsgemisch 1000 ml Blut) Das Ergebnis dieses Versuches zeigt Kurve e der Abbildung 11; bei diesem Versuch läßt sich bei einer Perfusionsdauer von über vier Stunden nach der Embolie kein Wiederanstieg des flow/min erkennen.

Die verwendeten Lungen wurden teilweise nach Versuchsende seziert; einheitlich zeigte sich bei den Versuchen, wo es zu einem Wiederanstieg des flow/min kam (ausgenommen bei Eupaverin), daß kaum noch Thrombusmaterial in den Lungengefäßen zu finden war; dagegen fand sich bei den übrigen Versuchen noch reichlich gut erhaltenes Thrombusmaterial; leider wurde es versäumt, dessen Länge gewichtsmäßig zu erfassen, so daß für diesen Befund keine objektiven Ergebnisse vorliegen.

V. EMBOLIEN

1. EINFLUSS DER PULMONALEN LEISTUNG AUF DAS HYOGENAMEN

Jede Embolie veränderte den pulmonalen Widerstand; gemessen wurden diese Veränderungen entweder an einem Anstieg des Perfusionsdruckes oder an einem Absinken des pulmonalen Durchflußvolumens. Im Organismus werden sich beide Größen in einer bestimmten Korrelation ändern; WITT (58) fand z.B. im Tierversuch durchschnittliche systolische Druckerhöhungen von 10 mm Hg. Wir führten unsere Messungen fast ausnahmslos bei dem Extrem durch, daß der Druck konstant gehalten wurde.

Wie schon eingangs erwähnt, sehen einige Autoren, HISENREICH (6;7) und STAPENHORST (51), als Ursache für diese Auswirkungen nur rein mechanische Veränderungen als wesentlich an und sehen keinen Grund, dazu noch reflektorische Vorgänge verantwortlich zu machen. Daß mechanische Ursachen sicher einen Anteil an der Erhöhung des pulmonalen Widerstandes haben, glauben wir dadurch bewiesen zu haben, daß die Embolien, die mit vier Gramm Thrombusmaterial durchgeführt wurden, wesentlich stärkere Auswirkungen zur Folge hatten als diejenigen, die nur mit zwei Gramm durchgeführt wurden. Auch ist es wohl nur rein mechanisch erklärbar, daß offensichtlich, wie in Tabelle 2 gezeigt wird, eine Abhängigkeit der Auswirkungen einer

Embolie von der Größe der verwendeten Lungen nachzuweisen ist, wenn die zur Auslösung der Embolie verwendete Thrombusmasse jedesmal gleich ist.

Daß aber darüberhinaus auch noch Spasmen einen wesentlichen Anteil an den Folgen einer Embolie haben, wie es zum Beispiel VIROLO (54), TAGLIACCOZZO (52) und HALMACYI (15) tierexperimentell herausfanden, glauben wir ebenfalls bestätigen zu können. (Wir können, da ein isoliertes Organ perfundiert wird, nur Stellung nehmen zu Reflexereignissen rein pulmonaler Art; Reflexe, die darüberhinaus noch in der Diskussion sind, wie vaso-bronchiale, pulmo-coronale und pulmo-cardiale (17;21;57;61), müssen hier unberücksichtigt bleiben). Der Befund, daß das Spasmolytikum Eupaverin das pulmonale Durchfluvolumen in ungleich höherem Maße ansteigen ließ, wenn es nach einer Embolie verabreicht wurde, als wenn es bei einer Vergleichslunge gegeben wurde, bei der keine Embolie hervorgerufen worden war - hier war zwar ebenfalls ein Anstieg zu verzeichnen, jedoch war er in seiner Größe signifikant geringer -, kann nur so gedeutet werden, daß durch die Embolie hervorgerufene Spasmen wieder gelöst wurden. Dafür spricht auch eindeutig der Befund, daß eine Embolie, wenn vorher Eupaverin gegeben war, zu weit geringeren Auslösungen führt, als sie in den Vergleichsversuchen zu beobachten sind; hier lassen sich die Spasmen prophylaktisch verhindern. Unsere Ergebnisse stehen diesbezüglich in voller Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die HALL (53)

(15) und TAGLIACCOZZO (52) machten (HALMAGYI applizierte im Tierversuch nach experimenteller Lungenembolie Iso-proterenol und TAGLIACCOZZO Ganglienblocker-Hexamethonium und Fendiomid). Beide Autoren entschlossen sich ebenfalls auf Grund der hierbei erzielten Ergebnisse, die mit den unseren voll Übereinstimmen, dazu, Spasmen als wesentlichen pathogenetischen Faktor bei der Lungenembolie anzusehen.

Unterschiede in der Reflexantwort der Lunge, die von der Größe der von der Embolie betroffenen Lungengefäße abhängig waren, - in der Literatur sind diese Unterschiede beschrieben: nur beim Befall kleinerer Lungenarterien sollen Spasmen resultieren - konnten wir nicht nachweisen; unzerteilte Thromben und zerkleinerte Koagula führten zu den gleichen Ergebnissen. Allerdings können wir keine Aussagen darüber machen, ob beim Verschuß eines Hauptastes bzw. ganz großen Astes der Arteria pulmonalis ebenfalls Spasmen ausgelöst werden, da bei einem derartigen Versuch unser Perfusionssystem verstopft würde und weitere Messungen nicht mehr möglich wären.

Im dem massiven Abfall des pulmonalen Durchflußvolumens nach der Applikation von 5 ccm Luft haben Spasmen sicherlich ebenfalls ihren Anteil; die mechanische Komponente beruht auf der Erhöhung der Grenzflächenspannung Blut - Luftblase (23). Daß eine Menge von 20 ccm Luft zum Tode eines Hundes führen kann (23), ist nach unserem Ergebnis durchaus verständlich.

II. WIRKUNG DES EUPAVERIN AUF DIE LUNGENEMBOLIE

Bei unseren Modellversuchen ließ sich ein ganz ausgezeichneter Erfolg des Eupaverins nachweisen. Eupaverin bewies seine Wirksamkeit, wenn es nach der Embolie gegeben wurde, aber auch, wenn es prophylaktisch vor der Embolie gegeben wurde. Dieser Befund steht in Einklang mit den Erfolgen, die in der Klinik nach der Gabe von Eupaverin beobachtet und beschrieben wurden (4;5;11;27;29;38;50;55). Ähnliche Ergebnisse wurden mit Isoproterenol (15) und mit Ganglienblockern (52) erzielt. Eupaverin hat nach den Untersuchungen von SCHROCKSHADEL und MOLTES kaum Nebenwirkungen auf den Blutdruck (49;60) und kann, da es eine sehr große therapeutische Breite hat, unbesorgt in hoher Dosierung verwandt werden (38); es ist damit den genannten Substanzen gegenüber weit im Vorteil, da diese für eine therapeutische Anwendung auf Grund ihrer Nebenwirkungen auf Blutdruck bzw. Herz (30) nur in sehr beschränktem Umfang geeignet sind.

Auch an einer von einer Embolie unbeeinflussten Lunge führt Eupaverin zur Erhöhung des pulmonalen Durchflußvolumens; diese Erhöhung ist vergleichsweise bescheidenen Ausmaßes und bezeugt, daß bei dem ungleich stärkeren Anstieg des Durchflußvolumens, wenn Eupaverin nach einer aufgelösten Embolie gegeben wird, die Hauptursache auf der Lösung von Spasmen beruht und hierfür nicht nur eine Er-

weiterung der pulmonalen Gefäße aus normaler Tonuslage verantwortlich gemacht werden kann.

III. WIRKUNG DER STREPTOKINASE AUF DIE THROMBOLYSE

Nach der Anwendung von Streptokinase bei zwei Versuchen resultierte eine fast restlose Erholung von den Auswirkungen der Embolie. Es kann angenommen werden, daß es hier zur Thrombolyse kam; die Zeitdauer der Lyse von etwa zwei bis drei Stunden steht im Einklang mit den Lysezeiten, die erzielt wurden, wenn die Substanz, ähnlich unseren Versuchsbedingungen, intraarteriell oder kontinuierlich durch extracorporale Perfusion an den Thrombus gebracht wurde (28;40;41). Zudem ist ein Thrombus mit einem Alter von nur einer Stunde optimal zu lysieren, da mit zunehmendem Alter des Thrombus die Erfolge der Lyse geringer werden (12;14; 19;59).

Allerdings zeigten überraschenderweise zwei Kontrollversuche, die nur mit der einen Ausnahme, daß hier Streptokinase keine Anwendung fand, unter sonst gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt wurden, damit ganz übereinstimmende Ergebnisse. Wenn man bei den Versuchen, wo Streptokinase zur Anwendung kam, eine Thrombolyse unterstellt, so bleibt nichts anderes übrig, als hier ebenfalls eine Thrombolyse anzunehmen oder in beiden Fällen nach einer

anderen Erklärung zu suchen. Da ein Kontrollversuch zeigt, daß dieses Phänomen nicht etwa ein normaler Vorgang ist, der unter den gleichen Versuchsbedingungen auch an einer Lunge zu beobachten wäre, bei der keine Embolie hervorgerufen ist, bleibt noch die Möglichkeit zu diskutieren, ob nicht die Ursache darin zu suchen ist, daß es zu einer langsamen Lösung der Spasmen kommt. Die Einwände, die diese Möglichkeit sehr unwahrscheinlich werden lassen, sind folgende:

- a. Wenn es zu einer so weitgehenden Aufhebung der Folgen einer Embolie allein durch Lösung von Spasmen kommen würde, so müßte die mechanische Komponente, die ja nach den Angaben der Literatur und auch unseren Ergebnissen sicher eine nicht unerhebliche Rolle spielt, hiernach nur einen verschwindend kleinen Einfluß haben. Die Tatsache, daß bei der Anwendung von Dapaverin nach einer Embolie ebenfalls fast wieder das pulmonale Durchflußvolumen erreicht werden konnte, das vor der Embolie bestand, ist hierfür kein Argument, da, wenn Spasmen praktisch allein verantwortlich wären, der flow/min vor der Embolie nicht nur erreicht, sondern sogar ein Stück überschritten werden müßte, da ja - wie oben ausgeführt - hierbei noch eine Erweiterung der Lungengefäße eine Rolle spielt.
- b. Bei dem Kontrollversuch, der bei ebenfalls 37° Celsius mit einem Perfusionsgemisch aus 180 ml Blut und 1000 ml Blutersatzmittel perfundiert wird, dürfte die Lösung

der Spasmen ja nicht vollständig ausbleiben.

c. Auch bei dem Versuch, der bei einer Temperatur von 18° C nur mit Blut durchgeführt wird, müßte der Effekt der Lösung von Spasmen nachzuweisen sein; denn es besteht kein Grund zu der Annahme, daß Spasmen, die bei einer Temperatur von 18° C auftreten können, daß sie es tun zeigt ja der Vergleich zwischen den Auswirkungen einer Embolie bei 18° C und 37° C, (der Temperaturbereich, in dem nervöses Geschehen beim Warmblütler abläuft, liegt nach LULLIES (34) zwischen 10° und 50° Celsius) nicht ebenso wieder gelöst werden könnten; daß sie tatsächlich gelöst werden können, zeigen die Versuche mit Eupaverin, die ja bei einer Temperatur von 18° C durchgeführt wurden.

. Der Befund, daß einheitlich bei den Versuchen, wo dieses Phänomen zu beobachten war, bei der Sektion der Lungen gegenüber allen anderen seziierten Lungen kaum mehr Thrombusmaterial nachweisbar war.

Wenn man dagegen annimmt, daß auch bei den Kontrollversuchen eine Thrombolyse erfolgt ist, so lassen sich diese Befunde zwanglos deuten: Bei dem Versuch, der mit stark verdünntem Blut perfundiert wurde, fehlt einfach genügend fibrinolytisches Material, um eine Thrombolyse hervorrufen zu können. Bei dem Versuch, der bei ... perfundiert wurde, laufen die enzymatischen Reak-

tionen gemäß der RGT-Regel zu langsam ab, um in der Versuchszeit zu einem Erfolg führen zu können. Die RGT-Regel beinhaltet, daß chemische Reaktionen bei einer Temperaturdifferenz von 10°C um das zwei- bis vierfache schneller bzw. langsamer ablaufen (22). Für die Auslösung der Thrombolyse sind, wie schon eingangs erwähnt, mehrere Reaktionsschritte nötig; dies und die Temperaturdifferenz von 20°C erklären, daß bei diesem Versuch keine Thrombolyse zustande kommt.

Entschließt man sich aber dazu, sowohl bei den Versuchen, bei denen Streptokinase zur Anwendung kam, als auch bei den Kontrollversuchen hierzu, die das nämliche Ergebnis brachten, thrombolytische Vorgänge verantwortlich zu machen, so ist man zu der Annahme gezwungen, daß Hunde über ein so ausgeprägtes fibrinolytisches System verfügen, daß eine Lyse der Thromben ohne eine weitere Aktivierung erfolgen kann. Dies scheint tatsächlich der Fall zu sein; auch WITT (58) fand, daß eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Streptokinase bei Hunden keine Unterschiede in der Fibrino- bzw. Thrombolyse mit sich bringt und folgert ebenfalls, daß Hunde über ein derart ausgeprägtes fibrinolytisches System verfügen, daß eine Thrombolyse ohne zusätzliche Aktivierung erfolgen kann. Von SCHMIDT (45) und von BLACKMON (2) wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß in einem unbekannten Prozentsatz auch bei Menschen eine spontane Thrombolyse erfolgen kann.

Zudem darf man nicht außer Acht lassen, daß bei unseren Versuchen das verwendete Blut stark heparinisiert war und dem Heparin ebenfalls ein in seiner Bedeutung zwar noch unstrittener Einfluß auf die Thrombolyse zugestanden werden muß (43); besonders beim Hund soll Heparin in der Lage sein, eine hohe fibrinolytische Aktivität zu bewirken (10).

Man glaubt, daß bei unseren Versuchen eine Thrombolyse stattgefunden hat; bei starker fibrinolytischer Aktivität des Hundesblutes, zusätzlich beeinflusst durch Heparin und weiter begünstigt durch ein sehr geringes Alter der verwendeten Thrombi, kam es zu spontaner Thrombolyse; eine Wirkung auf die Aktivierung des fibrinolytischen Systems konnte deshalb bei Anwendung des Präparates Streptokinase nicht gesichert werden. (Würde man trotz aller Gegenargumente auf dem Standpunkt beharren, daß eine Lösung von Spasmen diesem Vorgang zugrunde liegt, so könnte ebenfalls keine verbindliche Aussage über eine Wirkung von Streptokinase gemacht werden.)

IV. DIAGNOSTISCHER WERT DER FERMENTBESTIMMUNGEN

Aus den Ergebnissen der von uns bestimmten Fermente konnten keine Aussagen gewonnen werden, wie oben schon erwähnt, waren alle Werte uncharakteristisch. LEVINE (32) konnte durch umfangreiche Untersuchungen keine für die Lungenembolie typischen Veränderungen der Fermente SGOT und LDH herausfinden; (er stellte nur die Tatsache heraus, daß einer normalen SGOT differenzialdiagnostischer Wert in der Abgrenzung der Lungenembolie gegenüber einem Herzinfarkt zukommt.) HODGSON (21) dagegen teilt mit, daß einer erhöhten LDH bei normaler SGOT ein diagnostischer Wert für die Erkennung einer Lungenembolie zukommt. Bei uns konnte, wie gesagt, kein derartiger Befund erhoben werden, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß nicht bei längerer Versuchsdauer noch typische Werte in dem Sinne, wie sie HODGSON als diagnostische Kriterien für eine Lungenembolie anerkennt, zu erzielen wären.

V. FUNKTIONELLE VERÄNDERUNGEN WÄHREND DER PERFUSION

Abschließend sollen noch kurz die Ergebnisse erörtert werden, die über die Funktion der Lunge unter unseren Versuchsbedingungen Aufschluß gewähren.

Die Perfusion einer Lunge ließ sich ohne wesentliche Veränderung im pulmonalen Widerstand über eine Zeit von viereinhalb Stunden durchführen (Abb. 11, Kurve b);

innerhalb dieser Zeit waren unsere Fragen zu klären.

Bei MOORE, der ebenfalls isolierte Lungen perfundierte (36), ist nur über eine Versuchsdauer von einer Stunde Bericht gegeben, so daß Vergleichswerte einer längeren Perfusion fehlen. Nach dieser Zeitspanne sinkt ohne ersichtlichen Grund das pulmonale Durchflußvolumen kontinuierlich ab. Bei dem gleichen Versuch gerät ab dieser Zeit die Lunge auch kontinuierlich zunehmend ins Ödem (in Abb. 7, Kurve d ist dieser Verlauf skizziert). Ob zwischen diesen Ereignissen deshalb auch ein Zusammenhang besteht, ist nicht erwiesen, zumal bei anderen Versuchen diese Übereinstimmung nicht zu finden war. Normalerweise ergab sich ein Lungenödem ohne jeden zeitlichen Zusammenhang mit einer Änderung des Durchflußvolumens; auch der Zeitpunkt einer Embolie bzw. der darnach resultierende Abfall des Durchflußvolumens zeigte keine Cäsar im Verlauf der Kurven, die die Ödemgröße repräsentierten. Daß abhängig von der Lungenembolie kein verstärktes Ödem resultiert, ist dadurch erklärt, daß der Perfusionsdruck nach der Embolie auf den vorher gewählten Wert wieder geregelt wurde und deshalb effektiv die Perfusionsbedingungen nicht geändert sind.

Die Versuche haben aber gezeigt zu haben, daß für den Eintritt eines Ödems die Zusammensetzung der Perfusionslösung eine Rolle spielt. Bei der Perfusion mit einem Gemisch aus Blut und Blutersatzmitteln fanden wir durchweg nach spätestens 15 Stunden ein massives Lungenödem. Unterschiede

derart, daß ein größerer Anteil von Plasmaexpandern dieses Ereignis hinauszögern könnte, fanden wir nicht; bei gezielter Untersuchung könnten aber durchaus derartige Ergebnisse gefunden werden. Es ließ sich aber zeigen, daß bei der Perfusion mit Blut allein der Eintritt eines Lungenödems in einigen Versuchen recht deutlich hinausgezögert werden konnte. Ebenso scheint uns der Druck beim Zustandekommen des Ödems eine wesentliche Rolle zu spielen; bei der Perfusion einer Lunge mit einem erhöhten Druck von 20 mm Hg war nach einer halben Stunde schon ein massives Ödem erreicht. Analog den Verhältnissen, die beim menschlichen Linksherzversagen zum Lungenödem führen, führt hier sicher erhöhter Druck schneller zum Ödem.

HALMAGYI (15) fand bei seinen Versuchen, daß nach dem Eintritt einer Lungenembolie ein signifikanter Abfall des pO_2 Wertes resultiert. Dieser Befund konnte bei uns nicht erhoben werden; die Ursache hierfür ist wohl vor allem, daß bei uns nach einer Embolie der Druck ansteigt wurde; normalerweise steigt der Druck nach einer Embolie um etwa 10 bis 15 mm Hg an (52;58), dadurch wird notwendigerweise die Strömungsgeschwindigkeit erhöht und die Kontaktzeit verringert. Zudem kann im Lebendversuch noch von Bedeutung sein, daß Bronchialspasmen durch eine Embolie ausgelöst werden sollen (61), dies führt natürlich zu einer Einschränkung der Ventilation. Eine Einschränkung der Leistung, venöses Blut mit Sauerstoff aufzusättigen, zeigt

sich bei unseren Versuchen zunehmend in dem Maße wie die Lungen ins Odem gerieten. Da durch ein Odem ja entscheidende Änderungen in der Ventilation und der Diffusion hervorgerufen werden, wäre es verwunderlich, wenn dieses Ergebnis nicht erzielt worden wäre.

Sollte sich die Aufgabe stellen, isolierte Lungen möglichst lange bei voller Funktion zu erhalten - dies könnte zur Bereitstellung des Organs zu Transplantationszwecken von Bedeutung sein; zu diesem Zweck wurde beispielsweise an unserer Klinik ein Verfahren zur Perfusion isolierter Nieren durch RUSELMANN, HOTZ und NIEDERER (25;24;35) ausgearbeitet -, so können auf Grund unserer Ergebnisse einige Wege skizziert werden, die sinnvoll erscheinen be-
gangen zu werden. Verhütung und Beseitigung eines Lungen-
ödems durch Perfusion mit niedrigsten Drucken unter Zu-
gabe von hochmolekularen Eiweißstoffen und gefäßerweiternden Substanzen, Überdruckbeatmung und Verkleinerung des
ödems durch Absaugung und Detergentien. Abtransport der
Stoffwechselschlacken, die bei längerer Versuchsdauer an-
fallen, durch Dialyse, gleichzeitig Zugabe von Energie-
spendern. Sicher ließe sich durch derartige Maßnahmen das
Organ längere Zeit außerhalb des Organismus funktions-
tätig erhalten und zu Transplantationszwecken aufbe-
reiten.

E. Zusammenfassung

1. Jede experimentelle Embolie führte an den isolierten Lungenpräparaten zur deutlichen Erhöhung des pulmonalen Widerstandes. Es konnte gezeigt werden, daß die Erhöhung des pulmonalen Widerstandes nur zum Teil mechanisch bedingt war; an den Folgen einer Lungenembolie hatten darüber hinaus Spasmen einen gewichtigen Anteil.
2. Eupaverin zeigte eine ausgezeichnete Wirkung auf die hämodynamischen Veränderungen, die sich im Anschluß an eine Embolie ergaben, indem diese Veränderungen fast vollständig wieder aufgehoben bzw. bei prophylaktischer Gabe der Substanz weitgehend verhindert werden konnten.
3. Eine Thrombolyse konnte nachgewiesen werden; jedoch konnte eine Wirkung des Präparates Streptokinase hierauf nicht gesichert werden, da es zur spontanen Thrombolyse kam; hierfür ist eine starke fibrinolytische Aktivität des Hundesblutes - zusätzlich aktiviert durch Heparin - verantwortlich zu machen.
4. Die Funktion der isoliert perfundierten Lungen konnte unter unseren Versuchsbedingungen längstens über eine Zeit von viereinhalb Stunden voll erhalten werden. Die spezifische Leistung der Lunge, venöses Blut zu arterialisieren, ging in dem Maße zurück, wie ein Ödem der Lungen zunahm. Die Zeit, in der die Lungen in ein Ödem ge-

rieten, war von der Zusammensetzung der Perfusionslösung abhängig: bei der Perfusion allein mit Blut ergab sich ein Lungenödem deutlich später als bei einer Perfusion mit einem Gemisch aus Blut und Blutersatzmitteln. Da jeweils der Perfusionsdruck nach erfolgter Embolie wieder reduziert wurde, ergaben sich keine Auswirkungen der Embolie auf Lungenödem und Arterialisierung.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BENZER, H. Tödliche Lungenembolien.
Statistik der I. Chirurg. Univ.-
Klinik Wien (1935 - 1960)
Munch. med. Wschr. 107, 1757 (1965)
2. BLACKMON, J.R. Emergency management of massive
DILLARD, D.H. pulmonary embolism.
WINTERSCHIED, L.C. Northw. Med. 64, 411 (1965)
CRAWFORD, E.W.
3. DELIUS, L. Cor pulmonale.
Klinik der Gegenwart Bd. I 335
Urban und Schwarzenberg 1955
4. DENK, W. Weitere Erfahrungen mit der un-
blutigen Behandlung der Embolie.
Zbl. f. Chir. 63, 2 (1936)
5. DOMANING, E. Eupaverintherapie der Embolie.
Zbl. f. Chir. 64, 1161 (1937)
6. EISENREICH, F. Kreislaufuntersuchungen bei ex-
BECKER, W.H. perimenteller Lungenembolie.
SCHÖNBACH, G. Langenbecks Arch. klin. Chir. 298,
HAAG, W., MEYER, E. 724 (1961)
7. EISENREICH, F. Untersuchungen über pulmonale Re-
flexe bei Lungenembolie.
Thoraxchirurgie 11, 448 (1964)
8. ENCKE, A., LINDER, F. 605 tödliche Lungenembolien an der
SCHMITZ, V., STORCH, H. Heidelberger Chirurgischen Univer-
TREDE, M., SENFT, F. sitätsklinik während der letzten
50 Jahre (1915 - 1964) mit einer
Statistik erfolgreich durchgeführ-
ter Trendelenburgscher Operationen.
Chirurg 37, 145 (1966)

9. Eupaverin Spasmolytikum der glatten Muskulatur.
Mitteilung der Firma Merck
Darmstadt 1967
10. GASTPAR, H. Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkung des Heparins.
Schattauer Verlag 1965
11. GEISTHÖVEL, W. Venöse und arterielle Embolie.
Med. Klin. 48, 1592 (1938)
12. GROSS, R. Thrombolyse durch Infusionen hochgereinigter Streptokinase.
HARTL, W.
KLOSS, G.
RAHN, B. Dtsch. med. Wschr. 85, 2129 (1960)
13. GROSS, R. Ergebnisse der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Streptokinase.
KLOSS, G.
MÜLLER, K.-H. VII Congrès international de thérapeutique Genève, les 6,7 et 8 octobre 1961
14. HAAN, D. Fibrinolyse-Therapie von Thrombosen und Embolien. Erfahrungsbericht.
TILSNER, V. Münch. med. Wschr. 107, 638 (1965)
15. HALMAGYI, D.F.J. Effect of isoproterenol in "severe" experimental lung embolism with and without postembolic collapse.
COLEBATCH, H.J.H.
STARZECKI, B.
McRAE, J. Amer. Heart. J. 65, 208 (1963)
16. HEGGLIN, R. Die Zirkulationsstörungen der Lunge.
Handbuch der inneren Medizin Bd. IV Teil II 227
Springer Verlag (1956)
17. BALLOWITZ, L. Lungenembolie und -infarkt
Handbuch der Kinderheilkunde Bd 7 237 Springer Verlag(1966)
18. HARTMANN, H. Tödliche Lungenembolien. Pathologisch-anatomischer Beitrag.
Dtsch. med. Wschr. 89, 1589 (1964)

19. HIRSH, J.
HALE, G.S.
McDONALD, I.G.
McCARTHY, R.A.
CADE, J.F. Resolution of acute massive pulmonary embolism after pulmonary arterial infusion of streptokinase.
The Lancet 16, 593 (1967)
20. HOCHREIN, M.
ROOS, E. Therapeutische Probleme bei pulmonalen Zirkulationsstörungen.
Münch. med. Wschr. 101, 1877 (1959)
21. HODGSON, C.H. Pulmonary embolism and infarction.
Dis.chest. 47, 577 (1965)
22. HOLLEMANN-WIBERG Lehrbuch der anorganischen Chemie.
Walter De Gruyter und Co. 1960
23. HOFFHEINZ, S. Die Luft- und Fettembolie.
Ferdinand Encke Verlag (1933)
24. HOTZ, K.-H. Sauerstoffverbrauch, Excesslactat, anorganisches Phosphat sowie Glukosestoffwechsel an isoliert perfundierten Hundenieren unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische in tiefer Hypothermie.
Dissertation Erlangen (1968)
25. HUSEMANN, B. Ein Beitrag zur Physiologie der isolierten unterkühlten Niere.
Dissertation Erlangen (1967)
26. ISRAEL, H.L.
GOLDSTEIN, F. The varied clinical manifestations of pulmonary embolism.
Ann. intern. Med. 47, 202 (1957)
27. JAENICKE-RÖSSLER Zur Behandlung der Lungenembolie mit Eupaverin.
Münch. med. Wschr. 10, 279 (1941)
28. JÜRGENS, J. Erfahrungen in der therapeutischen Fibrinolyse mit dem Streptokinasepräparat der Behringwerke AG.
Behringwerke Mitteilungen 41, 114 (1962)

29. KNOBLOCH, J. Beitrag zur konservativen Behandlung der Lungenembolie. Rozhledy v chirurgii 1-2 (1938)
30. KRIEGER, C. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag (1967)
31. LAUR, A. Diagnostik der Lungenembolie. Dtsch. med. Wschr. 87, 720 (1962)
32. LEVINE, R. LDH and SGOT levels in pulmonary embolism. Biochem. clin. 4, 243 (1964)
33. LUDWIG, H. Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie. Munch. med. Wschr. 108, 1035 (1966)
34. LUNN, H. Physiologie II. Troponwerke (1958)
35. LUTHER, H.E. Die Hämoglobinausscheidung und die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hämolysat: Untersuchungen an der isoliert perfundierten Hundelunge bei 10°C. Dissertation Erlangen (1960)
36. MCCOY, T.C. Effect of histamine and serotonin on blood flow and tracheal resistance in the isolated perfused lung. Surgery 57, 730 (1965)
37. MACKAY, D.C. Pulmonary embolism. Brit. med. J. 330 (1963)
38. MALLER, A. Ein Beitrag zur Behandlung der Lungenembolie. Der Österr. Arzt 52 (1937)

39. MÜLLER, K. Erste Erfahrungen mit hochgereinigter Streptokinase zur Thrombolyse in der Chirurgie.
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 202, 3 (1961)
40. PATE, J.W. Lysis of intraarterial thrombi by Streptokinase.
Amer. Surg. 30, 648 (1964)
41. REID, W.
FITZPATRICK, F.
ZINTEL, H.A. Use of fibrinolysin (thrombolyisin) in isolated limb perfusion to dissolve arterial thrombi.
Arch. Surg. 84, 34 (1962)
42. SAILER, S.
WEHRSCHÜTZ, E.
TILZ, G.P. Die thrombolytische Behandlung peripherer Gefäßverschlüsse mit Streptokinase.
Wien. med. Wschr. 118, 73 (1968)
43. SANDRITTER, W. Die pathologische Anatomie der Thrombose und Lungenembolie.
Behringwerk-Mitteilungen 41, 37 (1962)
44. SCHMIDT, H.W. Kommt es durch Streptokinase zur Thrombolyse?
Dtsch. med. Wschr. 88, 1385 (1963)
45. SCHMIDT, H.W. Zur thrombolytischen Therapie mit Streptokinase.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1407 (1963)
46. SCHMIDT, H.W. In vitro-Untersuchungen zur Frage der Fibrinolyse und Thrombolyse durch Streptokinase.
Klin. Wschr. 41, 1010 (1963)
47. SCHMUTZLER, R. Erfolgsbeurteilung der thrombolytischen Therapie.
Behringwerk-Mitteilungen 44, 133 (1964)

48. SCHNIDER, T. Behandlung thrombo-embolischer
Erkrankungen mit Streptokinase.
Praxis 53, 1206 (1964)
49. SCHRÜCKSNADEL Die Eupaverinwirkung auf den
WALTINGER Blutdruck beim Menschen.
Zschr. Kreisf.forsch. 37, 233 (1948)
50. SCHRÜDER, W. Behandlung der Embolie mit
Eupaverin.
Zbl. f. Chir. 64, 1977 (1937)
51. STAPENHORST, K. Experimentelle Untersuchungen zur
Lungenembolie: Über Embolierreak-
tionen nach Vagotomie, Sympathek-
tomie und unter pharmakologischer
Einwirkung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319,
1065 (1967)
52. PASIACOLEO, S. The action of ganglionic blocking
PASANISI, A. agents upon the hemodynamic effects
of experimental pulmonary embolism.
Minerva cardioangiol. europea 6, 220
(1958)
53. REID, H.A. Therapie der Thrombose und Lungen-
embolie.
Hamburger Ärzteblatt Juli 1960
54. REID, H. Studies on the physiopathology of
REID, H. experimental pulmonary embolism.
REID, H. I. Pulmonary and systemic hemo-
dynamics.
Amer. Heart J. 69, 338 (1965)
55. . . . Beitrag zur Behandlung der Thrombo-
embolie mit dem Spasmolytikum
Eupaverin.
Fortschr. der Therapie H 5, 245 (1938)
56. . . . Pulmonary embolism as a cause of
death in the neuro-surgical patient.
J. Neurosurg. 17, 664 (1960)

57. WICK, H. Lungenembolie und Lungeninfarkt.
Beitrag zur Pathogenese, Klinik
und Therapie unter Berücksichti-
gung von 130 Fällen der medizini-
schen Abteilungen des Kantonhospi-
tals Winterthur aus den Jahren
1951 - 1955.
Helvet. med. acts 63, 663 (1956)
Helvet. med. acts 64, 100 (1957)
58. WITT jr., Ch.B. Artificially induced pulmonary
embolism in dogs.
Arch. Surg. 84, 665 (1962)
59. WITTE, S. Indikationen und praktische Aus-
führung der fibrinolytischen
Behandlung mit Streptokinase.
Behringwerk-Mitteilungen 44, 33
(1964)
60. WOLFES, O. Über Eupaverin eine synthetische
KREITMAIR, H. Verbindung mit der Wirkung des
Papaverins.
Dtsch. med. Wschr. 56, 1703 (1930)
61. ZUKSCHWERD, L. Thrombose und Embolie.
Langenbecks Archiv für klin.
Chir. 82, 20 (1965)

Herrn Prof. Dr. med. G. Hasenmann, ...
...
für die Erlaubnis, an seiner Klinik die Arbeit durch-
führen zu dürfen.

Besonders danke ich Herrn Oberarzt Priv.-Doz.
Dr. med. H. Bunte für die Überlassung des Themas; er
gewährte seine volle Unterstützung bei der Durchführung
der Versuche und scheute nicht die große Mühe, das
Manuskript zu korrigieren.

Dem Personal des Tierstalles danke ich für die Hilfs-
bereitschaft bei der Durchführung der Operationen.

L e b e n s l a u f

Ich Wolf-Dieter Karl Wilhelm Stetter wurde am 9.4.1943 als Sohn des damaligen Majors und jetzigen praktischen Arztes Dr. med. Erwin Stetter und seiner Ehefrau Amalie, geb. Brückmann geboren.

Nach dem Besuch von vier Volksschulklassen trat ich in das Humanistische Gymnasium Amberg ein; dort erhielt ich am 18.7.1962 das Zeugnis der Reife.

Ab Wintersemester 1962/63 studierte ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg; im Juli 1968 bestand ich an dieser Universität mein medizinisches Staatsexamen mit der Note "sehr gut".

Am 29.9.1964 heiratete ich meine Frau Heidemarie, geb. Hofmann.

Seit 1.9.1968 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen tätig.



LUDWIG MOLLER
BUCH- UND FOTODRUCK
ERLANGEN · FAHRSTR. 5